Almogran

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Almogran 12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 12,5 mg almotriptan in de vorm van almotriptan-D,L-waterstofmalaat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.
Witte ronde biconvexe filmomhulde tabletten met op één kant een A ingegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

Acute behandeling van de hoofdpijnfase van migraine-aanvallen met of zonder aura.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Almogran moet worden ingenomen met voldoende vloeistof zo snel als mogelijk na het begin van migraine-geassocieerde hoofdpijn maar het is ook doeltreffend wanneer het ingenomen wordt in een later stadium van de migraine-aanval.
Almotriptan mag niet worden gebruikt voor de profylaxe van migraine.
De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.
Volwassenen (18 - 65 jaar)
De aanbevolen dosis bedraagt één tablet van 12,5 mg almotriptan. Als de symptomen binnen 24 uur wederoptreden, mag een tweede tablet worden genomen. Er moet echter een minimum interval van 2 uur in acht worden genomen tussen de twee doses.
De doeltreffendheid van een tweede dosis bij de behandeling van dezelfde aanval als een eerste dosis niet efficiënt is, werd niet onderzocht in gecontroleerde studies. Als een patiënt dus niet reageert op de eerste dosis, mag deze geen tweede dosis nemen voor dezelfde aanval.
De maximale aanbevolen dosis bedraagt twee tabletten per 24 uur.
Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar)
Er zijn geen gegevens over het gebruik van almotriptan bij kinderen en adolescenten. Het wordt bijgevolg niet aanbevolen almotriptan te gebruiken in deze leeftijdsgroep.
Bejaarden (ouder dan 65 jaar)
De dosis moet niet worden aangepast bij bejaarden. De veiligheid en de doeltreffendheid van almotriptan bij patiënten ouder dan 65 jaar werden niet stelselmatig onderzocht.
Nierinsufficiëntie
De dosis moet niet worden aangepast bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie mogen niet meer dan één tablet van 12,5 mg nemen in een periode van 24 uur.
Leverinsufficiëntie
Er zijn geen gegevens over het gebruik van almotriptan bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Zoals andere 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonisten mag almotriptan niet worden gebruikt bij patiënten met antecedenten, symptomen of tekenen van ischemisch hartlijden (myocardinfarct, angina pectoris, gedocumenteerde stille ischemie, Prinzmetal-angor) of ernstige hypertensie en ongecontroleerde lichte tot matige hypertensie.
Patiënten met antecedenten van een cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA). Perifeer vaatlijden.
Almotriptan mag ook niet worden toegediend samen met ergotamine, ergotaminederivaten (waaronder methysergide) en andere 5-$HT_{1B/1D}$-agonisten.
Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Almoptriptan mag enkel worden gebruikt als de diagnose migraine duidelijk werd gesteld. Almotriptan mag niet worden gebruikt om basilaire, hemiplegische of oftalmoplegische migraine te behandelen.
Zoals met andere behandelingen van acute migraine moeten andere potentieel ernstig neurologische aandoeningen zorgvuldig worden uitgesloten alvorens hoofdpijn te behandelen bij patiënten die niet bekend stonden als migrainepatiënten en bij migrainepatiënten met atypische symptomen.
Cerebrovasculaire accidenten werden gemeld bij patiënten behandeld met 5-$HT_{1B/1D}$ agonisten. Men dient op te merken dat migrainelijders een verhoogd risico hebben op bepaalde cerebrovasculaire voorvallen (bijvoorbeeld cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval) .
In zeer zeldzame gevallen werden, zoals met andere 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonisten, coronaire vasospasmen en myocardinfarct gerapporteerd.
Bijgevolg mag almotriptan niet worden toegediend aan patiënten die een niet-gediagnosticeerd coronair hartlijden zouden kunnen hebben zonder voorafgaande evaluatie van een mogelijke onderliggende cardiovasculaire aandoening. Dergelijke patiënten zijn postmenopauzale vrouwen, mannen ouder dan 40 jaar en patiënten met andere risicofactoren van coronair hartlijden, zoals ongecontroleerde hypertensie, hypercholesterolemie, obesitas, diabetes, roken en familiale antecedenten van hart- en vaatziekten. Met een dergelijke evaluatie kunnen evenwel niet alle patiënten met hartlijden worden opgespoord, en in zeer zeldzame gevallen zijn ernstige cardiale accidenten opgetreden bij patiënten zonder onderliggende cardiovasculaire aandoening bij toediening van 5-HT_1-agonisten.
Na inname kan almotriptan tijdelijke symptomen geven, zoals pijn en druk in de borst die hevig kunnen zijn en kunnen uitstralen naar de keel (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Als die symptomen doen denken aan ischemisch hartlijden, moet de behandeling worden gestaakt en dient de patiënt te worden onderzocht.
Voorzichtigheid is geboden indien almotriptan wordt voorgeschreven aan patiënten met een gekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.
Een serotoninesyndroom (met stoornissen van de geestelijke toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) is gerapporteerd na concomitante behandeling met triptanen en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) of serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRIs). Die reacties kunnen ernstig zijn. Als een concomitante behandeling met almotriptan en een SSRI of SNRI klinisch geïndiceerd is, wordt een geschikte observatie van de patiënt aanbevolen, vooral bij het starten van de behandeling, bij een verhoging van de dosering of bij toevoeging van een ander serotoninerg geneesmiddel (zie rubriek 4.5).
Het wordt aanbevolen na inname van almotriptan minstens 6 uur te wachten vooraleer ergotamine toe te dienen. Na toediening van een ergotaminehoudend preparaat moet men minstens 24 uur wachten alvorens almotriptan toe te dienen. Hoewel geen additieve vasospastische effecten werden waargenomen in een klinische studie waarbij 12 gezonde personen per os almotriptan en ergotamine kregen, zijn dergelijke additieve effecten theoretisch mogelijk (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie mogen niet meer dan één tablet van 12,5 mg nemen in een periode van 24 uur.
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met licht tot matig leverlijden en de behandeling is tegenaangewezen bij patiënten met ernstig leverlijden (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische gegevens).
Ongewenste effecten kunnen frequenter optreden wanneer triptanen gelijktijdig worden gebruikt met kruidenmengsels welke Sint Janskruid (Hypericum Perforatum) bevatten.
Zoals andere 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonisten kan almotriptan tijdelijk een lichte stijging van de bloeddruk veroorzaken; deze kan meer uitgesproken zijn bij bejaarden.
Medication overuse headache (MOH) (overgebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn)
Verlengd gebruik van elk soort pijnstiller voor hoofdpijn kan deze verergeren. Indien deze situatie ervaren of vermoed wordt, dient medisch advies gevraagd te worden en de behandeling dient te worden stopgezet. De diagnose van overgebruik van geneesmiddelen voor hoofdpijn dient vermoed te worden bij patiënten die regelmatig of dagelijks hoofdpijn hebben ondanks (of omwille van) het regelmatig gebruik van geneesmiddelen tegen hoofdpijn.
De maximale aanbevolen dosis van almotriptan mag niet worden overschreden.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies werden uitgevoerd met mono-amino-oxidase A-inhibitoren, bètablokkers, selectieve serotonine-reuptake-inhibitoren, calciumantagonisten en inhibitoren van de cytochroom P450 iso-enzymen 3A4 en 2D6. Er werden geen in vivo interactiestudies uitgevoerd om het effect van almotriptan op andere geneesmiddelen te evalueren.
Zoals bij andere 5-HT_1 agonisten, kan het potentieel risico op een serotonine syndroom te wijten aan een farmacodynamische interactie in geval van gelijktijdige behandeling met MAO-inhibitoren niet uitgesloten worden.
Er zijn gevallen gerapporteerd van patiënten met symptomen die compatibel waren met een serotoninesyndroom (met stoornissen van de geestelijke toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRIs) of serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRIs) en triptanen (zie rubriek 4.4).
Herhaalde toediening met de calciumantagonist verapamil, een substraat van CYP 3A4, resulteerde in een toename van de C_{max} en de AUC van almotriptan met 20%. De toename wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.
Herhaalde toediening met propranolol had geen effect op de farmacokinetiek van almotriptan. Er werden geen klinisch significante interacties waargenomen.
Er werden in vitro studies uitgevoerd om na te gaan of almotriptan de belangrijkste CYP-enzymen in humane levermicrosomen en humaan mono-amino-oxidase (MAO-A) inhibeert. Deze studies toonden aan dat almotriptan het metabolisme van geneesmiddelen die door CYP-enzymen of MAO-A en MAO-B worden gemetaboliseerd, waarschijnlijk niet beïnvloedt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn zeer beperkte gegevens over zwangere patiënten beschikbaar voor almotriptan. Studies bij dieren wijzen niet direct of indirect op schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3.)
Voorzichtigheid is geboden wanneer almotriptan wordt voorgeschreven bij zwangere vrouwen.
Borstvoeding
Er zijn geen gegevens over de excretie van almotriptan in de moedermelk. Studies bij ratten hebben aangetoond dat almotriptan en/of zijn metabolieten in de melk worden uitgescheiden.
Voorzichtigheid is bijgevolg geboden als almotriptan wordt voorgeschreven tijdens de periode van borstvoeding. De blootstelling van de zuigeling kan tot een minimum worden beperkt door geen borstvoeding te geven gedurende 24 uur na inname van almotriptan.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd om het effect van almotriptan op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, te evalueren. Maar aangezien een migraine-aanval gepaard kan gaan met slaperigheid en aangezien slaperigheid werd gerapporteerd als bijwerking van almotriptan, is voorzichtigheid geboden bij patiënten die ingewikkelde taken moeten uitvoeren.

4.8 Bijwerkingen

Almogran werd in klinische studies geëvalueerd bij meer dan 2700 patiënten gedurende een periode gaande tot 1 jaar. De frequentste bijwerkingen in de therapeutische dosis waren duizeligheid, slaperigheid, nausea, braken en vermoeidheid. Bij geen enkele bijwerking was de incidentie hoger dan 1,5%.
Volgende bijwerkingen werden geëvalueerd in klinische studies en/of gerapporteerd nadat het geneesmiddel op de markt werd gebracht. Ze werden gecatalogiseerd volgens Systeem Orgaan Klasse (SOC) en volgens dalende frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefiniëerd: zeer vaak (>1/10), vaak (≥1/100 to <1/10), soms (≥1/1 000 to <1/100), zelden (≥1/10 000 to <1/1 000), zeer zelden (<1/10 000, en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheids-reacties (inclusief Angio-oedeem) Anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Slaperigheid	Paresthesieën Hoofdpijn		toeval
Oogaandoeningen				Gezichtsstoornissen* Wazig zicht*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorsuizen		
Hartaandoeningen		Palpitaties	Coronaire vasospasmen Myocard infarct Tachycardie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Beklemming in keel		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Nausea Braken	Diarree Dyspepsie Droge mond		Intestinale ischemie
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierpijn Botpijn		
Algemene aandoeningen	Vermoeidheid	Pijn op borst Zwakte		

*Gezichtsstoornissen kunnen echter ook optreden tijdens een migraineaanval zelf.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De frequentste bijwerking bij patiënten die 150 mg (de hoogste dosis die aan de patiënten werd toegediend) kregen, was slaperigheid.
Een overdosis moet symptomatisch worden behandeld en de vitale functies moeten worden gehandhaafd. Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 3,5 uur bedraagt, moet de monitoring minstens 12 uur worden voortgezet of zolang de symptomen en tekenen aanhouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middel tegen migraine. Selectieve 5-HT_1-receptoragonist.
ATC-code: N02CC05.

Werkingsmechanisme

Almotriptan is een selectieve 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1D}-receptoragonist. Deze receptoren mediëren de vasoconstrictie van bepaalde craniale bloedvaten, zoals werd aangetoond in studies op geïsoleerde preparaten van humaan weefsel. Almotriptan werkt ook in op het trigeminovasculaire systeem: het inhibeert de extravasatie van plasmaproteïnen uit de bloedvaten van de dura mater na stimulatie van het ganglion trigeminale, een kenmerk van ontsteking van neuronen; deze ontstekingsverschijnselen blijken een rol te spelen in de pathofysiologie van migraine. Almotriptan heeft geen significant effect op andere 5-HT-receptor-subtypes en heeft geen significante affiniteit voor adrenerge, adenosine-, angiotensine-, dopamine-, endotheline- of tachykinine-bindingsplaatsen.

Farmacodynamische effecten

De doeltreffendheid van almotriptan in de acute behandeling van migraine-aanvallen werd aangetoond in 4 multicentrische placebo gecontroleerde klinische studies bij meer dan 700 patiënten die een dosis van 12,5 mg kregen. De pijn begon te verminderen 30 minuten na toediening, en het percentage respons (respons = vermindering van hoofdpijn van matig/ernstig tot weinig of geen) na 2 uur bedroeg 57 - 70% met almotriptan versus 32 - 42% met placebo. Bovendien verlichtte almotriptan het braken, de nausea, de fotofobie en de fonofobie bij migraine-aanvallen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Almotriptan wordt goed geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70%. De piekplasmaconcentratie (C_{max}) wordt bereikt ongeveer 1,5 tot 3,0 uur na inname. Voedselinname heeft geen invloed op de snelheid en de graad van absorptie. Bij gezonde proefpersonen die eenmalige orale doses van 5 mg tot 200 mg kregen, waren de C_{max} en de AUC evenredig aan de dosis, wat wijst op een lineaire farmacokinetiek. De eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) bedraagt ongeveer 3,5 uur bij gezonde proefpersonen. Er zijn geen aanwijzingen dat het geslacht een invloed heeft op de farmacokinetiek van almotriptan.

Meer dan 75% van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden en de rest in de feces. Ongeveer 50% van de urinaire en fecale uitscheiding is almotriptan in onveranderde vorm. De belangrijkste biotransformatieroute is oxidatieve desaminatie door mono-amino-oxidase (MAO-A) tot de indolazijnzuurmetaboliet. Almotriptan wordt ook gemetaboliseerd door de enzymen cytochroom P450 (iso-enzymen 3A4 en 2D6) en flavine mono-oxigenase. Geen enkele metaboliet is farmacologisch significant actief.
Na toediening van een intraveneuze dosis almotriptan aan gezonde vrijwilligers bedroeg het gemiddeld distributievolume 195 l, de gemiddelde totale klaring 40 l/u en de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 3,4 u. De renale klaring (CL_R) was goed voor ongeveer 2/3 van de totale klaring en waarschijnlijk speelt ook secretie door de niertubuli een rol. De CL_R correleert goed met de nierfunctie bij patiënten met lichte (creatinineklaring 60 - 90 ml/min.), matige (creatinineklaring 30 - 59 ml/min.) en ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min.) nierinsufficiëntie. Enkel bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie stijgt de gemiddelde $t_{1/2}$ (tot 7 uur) statistisch en klinisch significant. In vergelijking met gezonde personen steeg de piekplasmaconcentratie (C_{max}) van almotriptan met 9% bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie, met 84% bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en met 72% bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie; de blootstelling (AUC) nam toe met resp. 23%, 80% en 195%. Volgens die resultaten daalde de totale klaring van almotriptan bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie met resp. 20%, 40% en 65%. Zoals te verwachten was, daalden de totale (CL) klaring en de renale (CL_R) klaring bij gezonde bejaarde vrijwilligers in vergelijking met een jonge controlegroep, maar die daling was niet klinisch relevant.
Volgens de klaringsmechanismen van almotriptan bij de mens wordt almotriptan voor ongeveer 45% geëlimineerd via het metabolisme in de lever. Zelfs als die klaringsmechanismen totaal geblokkeerd of gestoord zouden zijn, dan nog zouden de plasmaspiegels van almotriptan hooguit verdubbelen ten opzichte van de steady state, in de veronderstelling dat de nierfunctie (en de renale klaring van almotriptan) niet wordt beïnvloed door de leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie verdubbelt de C_{max} en zal de AUC ongeveer verdrievoudigen in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De maximale veranderingen van de farmacokinetische parameters bij patiënten met significante leverinsufficiëntie zullen wellicht niet hoger zijn dan dat. Daarom werd de farmacokinetiek van almotriptan bij patiënten met leverinsufficiëntie niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de farmacovigilantiestudies, in studies naar de toxiciteit van herhaalde doses en de toxiciteit voor de voortplanting, werden enkel bijwerkingen waargenomen bij een blootstelling die ruim boven de maximale blootstelling bij de mens lag.
Almotriptan vertoonde geen mutagene activiteit in een standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies, en in studies bij muizen en ratten had almotriptan geen kankerverwekkend effect.
Zoals andere 5-$HT_{1B/1D}$-receptoragonisten wordt almotriptan gebonden aan melanine. Er werden echter geen bijwerkingen op de ogen waargenomen na behandeling van honden gedurende een periode tot 1 jaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
mannitol (E421)
microkristallijne cellulose
povidon
natriumzetmeelglycolaat
natriumstearylfumaraat
Omhulling:
hydroxypropylmethylcellulose
titaniumdioxide (E171)
polyethyleenglycol 400
Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 2, 3, 4, 6, 7, 9, 12, 14 en 18 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spanje

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE217883

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 09 oktober 2000
Datum van hernieuwing van de vergunning: december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024